

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

⑪ Veröffentlichungsnummer:

**0 343 444**

**A2**

⑫

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑬ Anmeldenummer: 89108536.7

⑮ Int. Cl. 4: **A61K 7/48**

⑭ Anmeldetag: 12.05.89

⑯ Priorität: 25.05.88 DE 3817623

⑯ Anmelder: **BAYER AG**

⑰ Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
29.11.89 Patentblatt 89/48

D-5090 Leverkusen 1 Bayerwerk(DE)

⑯ Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE ES FR IT LI NL**

⑰ Erfinder: **Siemer, Elisabeth, Dr.**  
Rochusweg 30  
D-5300 Bonn(DE)  
Erfinder: **Voss, Eckart, Dr.**  
Johann-Janssen-Strasse 38  
D-5090 Leverkusen 1(DE)

⑯ Kosmetisches Präparat auf Basis von Retinolpalmitat.

⑯ Es wird ein kosmetisches Präparat zur lokalen Anwendung auf Basis von Retinolpalmitat (= Vitamin A-Palmitat) bereitgestellt.

Das neue Präparat ist dadurch gekennzeichnet, daß es neben üblichen Trägern und/oder Hilfsstoffen, Retinolpalmitat in einer Menge von 1.000 bis 15.000 I.E./g und 0,01 bis 1 Gew.-% 3,7,11,15-Tetramethyl-1,2,3-trihydroxyhexadecan enthält.

**EP 0 343 444 A2**

## Kosmetisches Präparat auf Basis von Retinolpalmitat

Die Erfindung betrifft ein kosmetisches Präparat zur lokalen Anwendung auf Basis von Retinolpalmitat (= Vitamin A-Palmitat).

Ein Mangel an Vitamin A äußert sich in trockener, rauher, verhornter Haut und Atrophie der Schweißdrüsen. Vitamin A (Retinol) wird deshalb seit langem in kosmetischen Mitteln zur Pflege bei trockener, schuppiger Altershaut empfohlen (siehe z.B. Reiss, F. und M. Campbell, *Dermatologica* 108, 121 (1961)).

Retinol übt neben seiner physiologischen Wirkung einen direkten pharmakologischen Effekt auf die Basalzellen der Haut aus. So wurde aufgrund wissenschaftlicher Untersuchungen nachgewiesen, daß bei topischer Anwendung von Retinolacetat die Mitoseaktivität der Haut um 30% gesteigert wurde. Ebenso konnte eine signifikante Verdickung der Epidermis nachgewiesen werden. Da auch die Enzymaktivität gesteigert wird, ist die Verwendung von Retinol besonders in Pflegepräparaten für die alternde Haut indiziert, da gerade zahlreiche Probleme der Altershaut durch die zu dünne Epidermis hervorgerufen werden.

Wegen der geringen Stabilität von Retinol werden in kosmetischen Präparaten meist Ester eingesetzt, vorzugsweise Retinolacetat und Retinolpalmitat. Retinolacetat penetriert leichter in die Haut als das Palmitat, ist allerdings in Emulsionen weniger stabil (Erlemann, G.A., *Apotheker Journal*, 7(5), 28-38 (1985)).

Nach JANISTYN sind die in der Fachliteratur angegebenen unterschiedlichen Ergebnisse der Wirkung von Vitaminen nach deren topischer Applikation dadurch zu erklären, daß die Aufnahme der Vitamine durch die Haut trägerabhängig ist (Janistyn, H., *Handbuch der Kosmetika und Riechstoffe*, III. Band: Die Körperpflegemittel, S. 614, Heidelberg 1973). Dies wird durch die Aussagen der Deutschen Patentschrift DE 2609 575 C2 bestätigt, wonach die Mitosestimulierung der Haut durch Retinolacetat mittels Applikation in einer geeigneten Grundlage mit sehr viel niedrigeren Dosierungen erzielt werden kann als bei Anwendung des reinen Esters d.h. in Abwesenheit spezieller Zusatzstoffe.

Im Gegensatz zum Retinolacetat konnte in derselben Arbeit für Retinolpalmitat keine Wirkungssteigerung nachgewiesen werden. Eine Erhöhung der Epidermisverdickung war nach dieser Arbeit auch durch Steigerung der Retinolpalmitatkonzentration nicht möglich.

Dies bestätigt auch FLESCH, nach dem die zur Erhöhung der Epidermisdicke erforderlichen Retinolpalmitatdosen bei extrem hohen Werten von 50.000 bis 100.000 I.E./g liegen (FLESCH, P., *J. Invest Dermatol.* 19, 253 (1952)). Definition von I.E. (Internationale Einheit): 1 I.E. = 0,3µg Retinol (Vitamin A).

Überraschenderweise wurde jetzt gefunden, daß in einer die Verbindung 3,7,11,15-Tetramethyl-1,2,3-trihydroxyhexadecan enthaltenden Grundlage eine epidermale Mitosestimulierung und Epidermisverdickung schon mit sehr viel niedrigeren Retinolpalmitatdosen erzielt werden kann.

Die Erfindung betrifft somit ein kosmetisches Präparat in flüssiger, halbfester oder fester Form, vorzugsweise bestehend aus einer Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion oder einer wäßrigen oder öligen Lösung oder einem Gel oder einem Stift oder einem Aerosol als Grundlage, Retinolpalmitat in einer Menge von 1.000 bis 15.000 I.E./g und 0,01 - 1 Gew.-% 3,7,11,15-Tetramethyl-1,2,3-trihydroxy-hexadecan.

Das erfindungsgemäße Präparat enthält das Retinolpalmitat vorzugsweise in einer Konzentration von 2.000 bis 7.000 I.E./g, und 0,05 bis 0,5 Gew.-% 3,7,11,15-Tetramethyl-1,2,3-trihydroxy-hexadecan.

Das erfindungsgemäße kosmetische Mittel enthält neben der o.a. Wirkstoffkombination üblicherweise in kosmetischen Mitteln eingesetzte Träger- und Hilfsstoffe, insbesondere Antioxidantien wie alpha-Tocopherol, Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol u.a.

Zu den Träger- und Hilfsstoffen zählen desweiteren Lösungsmittel wie Wasser, Monoalkohole, niedrige Polyalkohole mit 1-6 Kohlenstoffatomen oder Mischungen davon, weiterhin Fettkörper, wie mineralische, tierische, oder pflanzliche Öle oder Wachse, Fettsäuren, Fettalkohole, Fettsäureester, Fettalkoholether, oxyethylierte Fettalkohole, Lanolin und - Derivate, Silikonöle.

Das erfindungsgemäße kosmetische Mittel kann auch Emulgatoren enthalten, wobei es sich um nichtionische, anionische, kationische oder amphoterre Verbindungen handelt, z.B. Sterole, Polyol-Fettsäureester und -Fettalkoholether, Alkali- oder Triethanolaminsalze von Fettsäuren, Natriumcetylstearylsulfat, Tetraacylammoniumhalogenide, Phospholipide.

Ferner können Verdickungsmittel im erfindungsgemäßen Mittel eingesetzt sein. Dazu zählen Polyacrylsäurederivate, Cellulosederivate, Bentonite, Xanthanderivate, Guarmehl und Johannisbrotmehl.

Das erfindungsgemäße Präparat kann weitere in kosmetischen Mitteln übliche Stoffe enthalten. Dazu zählen Feuchthaltemittel, UV-Filter, Farbstoffe, Puffersubstanzen, Konservierungsmittel und Parfümölle.

Als Feuchthaltemittel seien beispielhaft aufgeführt:

Niedrige Polyalkohole wie Glycerin, Propylenglykol, Butylenglykol, Sorbitol, des weiteren die 2-Pyrrolidon-5-Carbonsäure und ihr Natriumsalz, Milchsäure und ihre Salze, Harnstoff, Proteine und Protein-

derivate wie Collagen, des weiteren Hyaluronsäure u.a.

Als UV-Filter kommen vorzugsweise in Frage: Benzylidenkampferverbindungen, p-Aminobenzoësäure sowie ihre Derivate, Anthranilate, Cinnamate, Salicylate, Benzoxazol-Derivate; Benzophenonderivate, Dibenzoylmethanderivate, Benzotriazol-Derivate.

5 Insbesondere setzt man die folgenden Verbindungen als UV-Filter ein:

2-Ethoxyhexyl-p-(dimethylamino)-benzoat;

2-Ethylhexyl-p-methoxycinnamat;

3-Benzyliden-d,1-kampfer;

3-(4'-Methylbenzyliden)-d,1-kampfer;

10 Amyl-4-(dimethylamino)-benzoat;

Homomenthylsalicylat;

2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon;

N-(2-Ethylhexyl)-4-(3'-methylidenkampfer)-benzolsulfonamid;

N-(2-Ethylhexyl)-3-benzyliden-10-kampfersulfonamid, gegebenenfalls zusammen mit einer der folgenden

15 Verbindungen:

4-tert.-Butyl-4'-methoxydibenzoylmethan;

5-Isopropyldibenzoylmethan;

$\alpha$ -(2-Oxo-3-bornyliden)-toluol-4-sulfonsäure und die Salze davon;

$\alpha$ -(2-Oxo-3-bornyliden)-p-xylol-2-sulfonsäure;

20 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure;

4-[(2-Oxo-3-bornyliden)-methyl]-phenyltrimethylammoniummethysulfat;

1,4-Di-[sulfocamphorylmethylen]-benzolsäure;

2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure.

Als den erfindungsgemäßen kosmetischen Präparaten zuzusetzenden Farbstoffe seien beispielhaft 25 aufgeführt:

Farbe L Rot 4, Farbe C Grün 11, Farbe L Blau 3, Sicomet Gelborange 85, Sicomet Patentblau, Sicopharm Gelb 10.

Als Konservierungsmittel kommen vorzugsweise in Frage:

2,4-Hexadiensäure (Sorbinsäure und ihre Salze)

30 4-Hydroxybenzoësäure, ihre Salze und Ester,

3-Acetyl-6-methyl-2,4(3H)-pyrandion (Dehydracetsäure) und seine Salze

1,1-Methylen-bis-(3-(1-hydroxy-methyl-2,4-dioximidazolidin-5-yl)harnstoff)

Imidazolidinylharnstoff

2-Phenoxy-ethanol

35 Benzylalkohol.

Das erfindungsgemäße kosmetische Mittel kann als Emulsion (Creme oder Milch), als wässrige oder ölige Lösung, als wässriges oder öliges Gel, als Stift oder auch als Aerosol vorliegen. Es kann zudem in jeder Form vorliegen, die für kosmetische Hautpflegemittel geeignet oder üblich ist. Die Darstellung erfolgt i.a. durch Mischen und Rühren der Komponenten, gegebenenfalls mit anschließendem Homogenisieren.

40 Die Erfindung wird im folgenden anhand der Beispiele näher erläutert, ohne daß dies einschränkenden Charakter haben soll.

### Beispiel 1

45

50

55

O/W-Emulsion (Feuchtigkeitscreme)			
		(Angaben in g)	
5	I.	Polyoxyethylen-12-Cetylstearylalkohol 3,0 Palmitin-/Stearinsäure-Mono/Diglyceride 8,0 2-Octyldodecanol 10,0 Capryl-/Caprinsäuretriglycerid 5,0 Paraffinöl, dickflüssig 4,0	
10	II.	Retinalpalmitat 500.000 I.E. alpha-Tocopherol (Vitamin E) 0,1 3,7,11,15-Tetramethyl-1,2,3-trihydroxy-hexadecan 0,1	
15	III.	Parfümöl q.s. Glycerin 7,0 Konservierungsmittel q.s. Wasser ad 100,00	

## Herstellung:

20 Die Mischung I wird bei 75 °C zum Schmelzen gebracht und die auf die gleiche Temperatur erwärmte Lösung IV unter Rühren zugegeben. Unter weiterem Rühren und Homogenisieren läßt man auf 35 °C abkühlen, dann gibt man die Mischung II und das Parfümöl (III) hinzu, ergänzt mit Wasser auf 100 g und läßt unter weiterem Rühren auf Raumtemperatur abkühlen.

25 Die gesamte Herstellung erfolgt unter Vakuum-Bedingungen, um das Einarbeiten von Luft zu vermeiden.

Beispiel 2

O/W-Emulsion (Körpermilch)			
		(Angaben in g)	
35	I.	Mono-, Di- u. Tri(alkyltetraglykolether)-o-phosphorsäureester 3,0 Paraffinöl, dünnflüssig 3,0 Isopropylpalmitat 3,0 Jojobaöl 5,0 Retinolpalmitat 500.000 I.E. Butylhydroxytoluol 0,01 3,7,11,15-Tetramethyl-1,2,3-trihydroxy-hexadecan 0,1	
40	II.	Parfümöl q.s. Acrylamid/Na-acrylat-Copolymer 0,6	
45	III.	Glycerin 3,0 Konservierungsmittel q.s. Wasser ad 100,0	

## 50 Herstellung:

Die Bestandteile von I werden unter Rühren gemischt. Anschließend wird das Acrylamid/Na-acrylat-Copolymer II mit dem Ultra-Turrax gleichmäßig in der Mischung I suspendiert. Die Lösung III wird unter schnellem Rühren emulgiert, dann wird die Emulsion homogenisiert.

Beispiel 3

W/O-Emulsion (Nachtcreme)			
		(Angabe in g)	
5	I.	Polyethylenglycol-1-Glycerol-Sorbitan-Isostearat Bienenwachs Lanolin Capryl-/Caprinsäuretriglycerid Perhydrosqualen Weizenkeimöl	10,0 3,0 3,0 11,0 11,0 3,0
10	II.	Retinolpalmitat Butylhydroxyanisol 3,7,11,15-Tetramethyl-1,2,3-trihydroxy-hexadecan	500.000 I.E. 0,01 0,1
15	III. IV.	Parfümöl Glycerin Konservierungsmittel Magnesiumsulfat Wasser	q.s. 2,0 q.s. 0,7 ad 100,0

## 20 Herstellung:

Die Mischung I wird bei 75 °C zum Schmelzen gebracht und die auf die gleiche Temperatur erwärmte Lösung IV unter Rühren zugegeben. Unter weiterem Rühren und Homogenisieren lässt man auf 35 °C abkühlen, dann gibt man die Mischung II und das Parfümöl (III) hinzu, ergänzt mit Wasser auf 100 g und lässt unter weiterem Rühren auf Raumtemperatur abkühlen. Die gesamte Herstellung erfolgt in einer evakuierten Apparatur, um das Einarbeiten von Luft zu vermeiden.

## 30 Beispiel 4

W/O-Emulsion (Hautpflegemilch)			
		(Angaben in g)	
35	I.	Polyoxypropyle-1,5-polyoxyethylen-2,5-glycerol-Sorbitan-Hydroxystearat Polyoxypropyle(15)-stearylether/Cyclomethicone Paraffin, dünnflüssig	6,0 6,0 12,0
40	II.	Retinolpalmitat alpha-Tocopherol (Vitamin E) 3,7,11,15-Tetramethyl-1,2,3-trihydroxy-hexadecan	500.000 I.E. 0,1 0,1
45	III. IV.	Parfümöl Polyethylenglycol-Sorbitol Magnesiumsulfat Konservierungsmittel Wasser	q.s. 4,0 0,7 q.s. ad 100,0

Die Herstellung der W/O-Emulsion (Hautpflegemittel) erfolgt in Analogie zu den Angaben von Beispiel 1.

## 50

WIRKSAMKEITSVERGLEICH

## 55 1. Meßverfahren

Für jede Versuchsreihe werden 5 weiblichen Rhinomäusen (Alter 7-9 Wochen) täglich je 0.025 ml der Testlösung topisch appliziert. Die Versuchsdauer beträgt 9 Tage. Danach werden Zellschnitte von Biopsien

der behandelten Haut optisch vermessen und ausgewertet.

Zur Ergebnisbewertung werden einerseits der durchschnittliche Utriculumumfang (U), andererseits die durchschnittliche Epidermisdicke herangezogen.

Folgende Versuchsreihen soll die Wirkung der erfindungsgemäßen Rezepturen verdeutlichen:

5

Versuchsreihe 1:

10

Gemisch aus	5000 I.E./g 0,1 Gew.-% 0,1 Gew.-%	Retinolpalmitat 3,7,11,15-Tetramethyl-1,2,3-trihydroxy-hexadecan (= Phytantriol) alpha-Tocopherol (= Vitamin E) in Laurinsäurehexylester
-------------	---	--

15

Versuchsbeispiel 2:

20

Gemisch aus	5000 I.E./g	Vitamin-A-Palmitat in Laurinsäurehexylester
-------------	-------------	---

Versuchsreihe 3: Laurinsäurehexylester als Placebo

25

Versuchsreihe 4: ohne Behandlung (O-Kontrolle).

30

2. Ergebnisse:

30

	Durchmesser U (nm)	%-Durchmesser U der Kontrolle	Wirksamkeit (in %)	Epidermis Dicke (nm)	Faktor der Zunahme der Epidermisdicke
Versuchsreihe 1	78	36	64	67	4,5
Versuchsreihe 2	120	55	45	49	3,3
Versuchsreihe 3	216	99	1	37	2,5
Kontrolle	218	100	0	15	1,0

40

Die erfindungsgemäße Rezeptur verringert somit die Utrikulumdurchmesser im Durchschnitt um 64% und erhöht die Epidermisdicke auf das 4,5 fache des Ausgangswertes, während die gleiche Wirkstoffmenge in neutraler Grundlage (Versuchsreihe 2) wesentlich geringere Verbesserungen und die Placeboreihe 3 nur sehr geringe Effekte aufweist.

45

Ansprüche

50

1. Kosmetisches Präparat auf Basis von Retinolpalmitat in flüssiger, halbfester oder fester Form, dadurch gekennzeichnet, daß es neben üblichen Trägern und/oder Hilfsstoffen Retinolpalmitat in einer Menge von 1000 bis 15000 I.E./g und 0,01 bis 1 Gewichtsprozent 3,7,11,15-Tetramethyl-1,2,3-trihydroxyhexadecan enthält.

55

2. Kosmetisches Präparat gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Öl-in-Wasser-Emulsion, Wasser-in-Öl-Emulsion, eine wässrige oder ölige Lösung, ein Gel, einen Stift oder ein Aerosol handelt.

3. Kosmetisches Präparat gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es 2000 bis 5000 I.E./g Retinolpalmitat und 0,05 bis 0,5 Gew.-% 3,7,11,15-Tetramethyl-1,2,3-trihydroxy-hexadecan enthält.

4. Kosmetisches Präparat gemäß Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es als Träger- und/oder Hilfsstoffe einen oder mehreren der folgenden Stoffe enthält: Antioxidantien, Lösungsmittel, mineralische, tierische oder pflanzliche Öle oder Wachse, Fettsäuren, Fettalkohole, Fettsäureester, Fettalkoholether, oxyethylierte Fettalkohole, Lanolin oder Lanolinderivate, Siliconöle, Emulgatoren, Verdickungsmittel, Feuchthaltemittel, UV-Filter, Farbstoffe, Puffersubstanzen, Konservierungsmittel und Parfümöl.

5 5. Verfahren zur Herstellung von kosmetischen Präparaten auf Basis von Retinolpalmitat, dadurch gekennzeichnet, daß man pro g des kosmetischen Präparates 1000 bis 15000 I.E. Retinol-palmitat und bezogen auf das kosmetische Präparat 0,01 bis 1 Gew.-% 3,7,11,15-Tetramethyl-1,2,3-trihydroxy-hexadecan mit üblichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gegebenenfalls unter Rühren und/oder Homogenisieren  
10 vermischt.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

## Cosmetic composition containing retinyl palmitate.

Patent Number: EP0343444  
Publication date: 1989-11-29  
Inventor(s): SIEMER ELISABETH DR; VOSS ECKART DR  
Applicant(s): BAYER AG (DE)  
Requested Patent:  EP0343444, A3, B1  
Application Number: EP19890108536 19890512  
Priority Number(s): DE19883817623 19880525  
IPC Classification: A61K7/48  
EC Classification: A61K7/48C4D2, A61K7/48C26D2  
Equivalents:  DE3817623, ES2029362T

### Abstract

A cosmetic composition for local use based on retinyl palmitate (= vitamin A palmitate) is provided. The composition is characterised in that, besides customary vehicles and/or auxiliaries, it contains retinyl palmitate in an amount of 1,000 to 15,000 I.U./g and 0.01 to 1% by weight of 3,7,11,15-tetramethyl-1,2,3-trihydroxyhexadecane.

Data supplied from the esp@cenet database - I2